

KAJ LUNDGREN

OTITIS MEDIA ACUTA
HOS BARN

En klinisk studie av etiologi och terapi

LUND 1972

Från Öronkliniken, Lunds Universitet

OTITIS MEDIA ACUTA HOS BARN

En klinisk studie av etiologi och terapi

av

Kaj Lundgren

Lund 1972

Föreliggande arbete utgöres av en klinisk undersökning av otitis media acuta hos barn (kapitel 6) och en sammanställning av resultaten i denna undersökning och nedanstående artiklar.

- I. The aetiology of acute otitis media in children. Occurrence of bacteria, L forms of bacteria and Mycoplasma in the middle ear exudate. Relationship between bacterial findings in the middle ear exudate, nasopharynx and throat. I samarbete med Carl Kamme och Per-Anders Mårdh.
Scand J Infect Dis 3:217-223 1971
- II. The concentration of penicillin V in serum and middle ear exudate in acute otitis media in children. I samarbete med Carl Kamme och Hans Rundcrantz.
Scand J Infect Dis 1:77-83 1969
- III. Distribution of *Diplococcus pneumoniae* types in acute otitis media in children and influence of the types on the clinical course in penicillin V therapy. I samarbete med Carl Kamme och Mats Ageberg.
Scand J Infect Dis 2:183-190 1970
- IV. *Haemophilus influenzae* in acute otitis media. Susceptibility of strains from healed cases and from cases with therapeutic failure treated with penicillin V. I samarbete med Carl Kamme.
Scand J Infect Dis 2:49-52 1970
- V. Frequency of typable and non-typable *Haemophilus influenzae* strains in children with acute otitis media and results of penicillin V treatment. I samarbete med Carl Kamme.
Scand J Infect Dis 3:225-228 1971

Då dessa artiklar refereras kommer ovanstående romerska siffror att användas (I-V).



INNEHÅLL

	Definitioner	4
	Förord	5
1	Inledning	7
2	Litteraturöversikt	9
	Etiologi	9
	Antibiotikaterapi	11
	Terapisvikt och recidiv	13
	Terapieffekt	15
3	Syfte med undersökningarna	16
4	Material	17
5	Provtagningsteknik	18
6	Klinisk undersökning av otitis media acuta hos barn	20
	Material och metod	21
	Resultat	22
7	Diskussion	27
	Etiologi	27
	Penicillin V-terapi	32
	Terapisvikt och recidiv	36
	Terapieffekt	39
8	Sammanfattning	40
9	Summary	43
	Litteraturförteckning	46

DEFINITIONER

Med primär otitis media acuta avses patienter med buktande, rodnad trumhinna och kliniska symptom på akut otit och som ej haft otit eller ej fått antibiotika senaste månaden.

Med terapisvikt avses fall, som ej förbättrades eller återinsjuknade med förnyade symptom på akut otit under pågående penicillin V-behandling.

Med recidiv avses fall, som återinsjuknade i akut otit efter penicillinbehandlingens slut men inom 1 månad efter otitens debut.

Med kvarstående otosalpingit avses fall, som ej uppvisade normal trumhinna och normal hörsel 1 månad efter otitens debut utan att terapismetoden eller recidiv dessförinnan inträffat.

Med patogena bakterier avses pneumokocker, Haemophilus influenzae, grupp A streptokocker, Staphylococcus aureus och Neisseria catarrhalis.

FÖRORD

Jag önskar framföra ett varmt tack till professor Hjalmar Koch för allt stöd och intresse samt all uppmuntran under arbetets genomförande.

Jag vill också tacka Carl Kamme och Hans Runderantz för stimulerande samarbete, värdefull hjälp och konstruktiv kritik.

Dessutom vill jag tacka alla kolleger vid Öronklinikerna i Lund och Malmö för stor förståelse och stimulerande diskussioner.

Lund i mars 1972

Kaj Lundgren



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552413_0075

1 INLEDNING

Otitis media acuta är en av de vanligaste sjukdomar, som drabbar barn. Med modern antibiotikabehandling är den som regel en kortvarig sjukdom och komplikationerna är långt sällsyntare nu än tidigare. Betingelserna för att undgå dessa är tidig diagnos och adekvat behandling. Framför allt i Storbritannien har ett flertal undersökningar utförts för att beräkna frekvensen av sjukdomen, bland annat av Fry (1961) och Lowe och medarbetare (1963). Då kriterierna på diagnosen skiljde sig åt i de olika materialen, varierade frekvensen mellan 10 och 15 procent. Enligt Mawson (1967) torde man dock kunna räkna med att åtminstone 5 procent av alla barn före 10 års ålder drabbas av en eller flera akuta otiter. Sjukdomen är vanligast i 1-2 års åldern. Därefter sjunker frekvensen successivt med en markant nedgång efter 6-7 års åldern (Brownlee o a 1969).

Speciella anatomiska och immunologiska förhållanden, som kan predisponera för akut otit, föreligger hos de yngsta barnen. Örontrumpeten är relativt kortare, vidare och rakare än hos äldre barn och vuxna, vilket anses kunna gynna spridning av infekterat material från nasopharynx till mellanörat via tuban. Därtill kommer att de yngsta barnen tillbringar en övervägande del av dygnet i horisontalläge. Rundcrantz (1969) visade att enbart horisontalläge speciellt vid övre luftvägsinfektioner försämrade örontrumpetens ventilerande förmåga. Adenoiden utgör ytterligare en faktor, som kan bidra till uppkomsten av akut otit.

Barnet har vid födelsen samma IgG-halt som modern. Den från modern härstammande IgG-halten sjunker successivt under de första levnads-månaderna samtidigt som barnets egen produktion av IgG startar. Barnets produktion kan dock ej hålla jämna steg med försvinnandet av från modern överfört IgG och vid ungefär 3-4 månaders ålder har barnet därför en period med relativt lågt IgG (Killander 1968). Alltefter-som barnets egen produktion ökar, stiger åter IgG-halten. Hos vissa barn kan emellertid produktionen förlångsammas eller försenas fram till 1 års åldern, vilken kan innebära en ökad infektionsbenägenhet (Hanson 1968).

Trots att en omfångsrik litteratur behandlat otitis media acuta ur många aspekter föreligger än idag olika åsikter och mycken ofullständighet i flera väsentliga frågor kring denna vanliga sjukdom. Man är i huvudsak enig om att akut otit är en bakteriell infektion, men uppgifterna om vilka

bakterier som är patogena och om fördelningen av bakterierna i olika åldrar varierar. Frekvensen negativa odlingsfynd är i många material hög och försök att påvisa virus, Mycoplasma och L-former av bakterier i dessa fall har endast lyckats vid enstaka tillfällen. Odlingar från nasopharynx har ansetts vara av ringa betydelse för bedömningen av den bakteriella genesen vid akut otit. Olika åsikter om förstahandsantibiotikum föreligger. Terapisvikt och recidiv är fortfarande vanliga och orsakerna här till är långt ifrån klarlagda. Therapieffekten av olika antibiotika vid behandling av akut otit bedömes efter olika kriterier och vid olika tidpunkter efter otitens debut.

Det måste därför anses vara motiverat att på basis av kliniska och bakteriologiska undersökningar försöka bringa klarhet i vissa av dessa frågor, som är av största betydelse för praktisk sjukvård och också om möjligt ange enkla, men effektiva terapiregler.

2 LITTERATURÖVERSIKT

Etiologi

Den bakteriella etiologin till otitis media acuta har sedan långt tillbaka intresserat forskare och därför blivit föremål för intensiva studier. Rudberg sammanställde 1954 resultaten från ett stort antal undersökningar från åren 1929–1953. Av denna sammanställning framgår att pneumokocker och grupp A streptokocker var de dominerande bakterier-na och förorsakade i medeltal cirka 25 respektive 30 procent av otiterna. Frekvensen av *Staphylococcus aureus* varierade från ett par procent upp till 20 procent i olika material i Rudbergs sammanställning. I ett annat översiktsarbete av v. Dishoeck och medarbetare (1959) förekom *Staph. aureus* i så hög frekvens som 40–60 procent i enstaka material. I de flesta undersökningar från denna tid rapporterades *Haemophilus influenzae* endast förekomma i enstaka procent. Det var först Nielsen (1945), sedermera Bjuggren och Tunevall (1952) samt Lahikainen (1953), vilka isolerade *H. influenzae* i så hög frekvens som cirka 15 procent.

Undersökningar från senare år uppvisar emellertid en helt annan fördelning av bakterierna. Pneumokocker och *H. influenzae* har visat sig förekomma i allt högre frekvens och man synes idag vara överens om att dessa båda bakterier dominerar som etiologiska agens vid akut otit. Grupp A streptokocker och *Staph. aureus* har blivit allt ovanligare och anses av de flesta för närvarande spela en underordnad roll som bakteriella agens (Grönroos o a 1964; Bass o a 1967; Feingold 1967; Hemenway, Smith 1970a) även om många rapporter från Storbritannien fortfarande betonar betydelsen av *Staph. aureus* (McNeill 1962; Dadswell 1967).

Orsaken till denna förändring torde delvis vara att förbättrade metoder att isolera bakterier, bland annat *H. influenzae*, har införts. Dessutom har man istället för att taga odlingsprov från paracentes- eller perforationsöppningen övergått till att aspirera exsudat från mellanörat, vilket bland annat haft till följd att man undviker kontamination från i hörselgången normalt förekommande bakterier, t ex *Staph. aureus*. Om förändringen dessutom är reell som uttryck för ett förbättrat nutritionstillstånd hos nutidens barn och/eller en förbättrad levnadsstandard kan ej avgöras. I vad mån flera decenniers antibiotikabruk eller epidemiologiska variationer har betydelse är också svårt att värdera.

Förutom pneumokocker, *H. influenzae*, grupp A streptokocker och *Staph. aureus* har *Neisseria catarrhalis* påträffats i upp till 8 procent vid odling av exsudat från mellanörat i många undersökningar (Grönroos o a 1964; Coffey 1966; Coffey o a 1967; Halsted o a 1968; Nilsson o a 1969; Howie o a 1970; Kamme 1971). *N. catarrhalis* har allmänt betraktats som apatogen. Endast Coffey och medarbetare (1967), Halsted och medarbetare (1968) och Kamme (1971) har ansett att *N. catarrhalis* bör betraktas som patogen vid otitis media acuta.

Vid odling av exsudat från mellanörat vid akut otit ger nästan alla rapporter besked om att ingen växt eller ingen växt av patogena bakterier (negativa odlingar) förekommer i 25–50 procent av fallen (Coffey 1966; Feingold o a 1966; Laxdal o a 1966; Halsted o a 1968). En lång rad förklaringar till frånvaron av bakterier i dessa fall har framförts. Bland annat har virus eller *Mycoplasma* ansetts kunna vara tänkbara etiologiska agens. Dessutom vet man att mellanöronexsudat kan innehålla antibakteriella substanser, bland annat lysozym, vilka kan hämma växten av bakterier (Siirala, Lahikainen 1955). Det är sålunda möjligt att bakterierna inte längre är viabla vid tidpunkten för provtagningen eller ej kan odlas på konventionella bakteriologiska medier, då en utveckling av cellväggsdefekta former (L-former) skett.

Åtskilliga försök har också gjorts att finna belägg för dessa teorier. Ansträngningar att isolera virus från mellanöronexsudatet har endast lyckats vid enstaka tillfällen (Berglund o a 1966; Tilles o a 1967; Halsted o a 1968), varför det för närvarande inte finns stöd varken för antagandet att den virusinfektion i övre luftvägarna, som praktiskt taget alltid föregår akut otit, också involverar mellanörat eller att virus ensamt utgör etiologiskt agens annat än undantagsvis.

Försök att påvisa *Mycoplasma* (Laxdal o a 1966; Tilles o a 1967; Halsted o a 1968; Kamme 1971) och L-former av bakterier (Halsted o a 1968) i mellanöronexsudatet vid akut otit har i hittills utförda undersökningar utfallit med negativt resultat.

I ett stort antal fall av otitis media acuta är sålunda fortfarande genesen oklar, vilket är en otillfredsställande situation, då behandlingen i dessa fall blir rent empirisk. Det måste därför anses vara angeläget att försöka ytterligare klarlägga fall med negativ odling.

I tidigare refererade arbeten har den bakteriella etiologin undersökts genom odling av exsudat från mellanörat. Det är en allmän uppfattning att otitis media acuta är en bakteriell process och att spridning av bakterierna framför allt sker från nasopharynx till mellanörat via tuban.

Provtagning från svalg eller nasopharynx skulle kanske kunna ge en högre frekvens av positiva odlingar. Under förutsättning att man samtidigt kunde visa god korrelation mellan odlingsfynden från svalg respektive nasopharynx och mellanöra, skulle detta för klinikern vara av stort praktiskt värde. Därigenom skulle man på ett enkelt sätt erhålla information om vilken bakterie, som utgör etiologiskt agens i det enskilda fallet utan att behöva göra paracentes. Detsamma gäller fall med spontanperforerad otit, där den bakteriella etiologin inte sällan omintetgöres på grund av kontaminerande bakterier från hörselgången.

Åtskilliga författare har försökt klarlägga, vilken korrelation som föreligger mellan bakteriefynden från svalg respektive nasopharynx och mellanöra. Tills helt nyligen har man varit av åsikten att odlingar från svalg och nasopharynx är av intet eller begränsat värde för bedömningen av den bakteriella etiologin vid otitis media acuta (Mortimer, Watterson 1956; Jones 1960; Feingold o a 1966; Laxdal o a 1966). Howie och Ploussard (1971a) anser dock att god korrelation föreligger mellan odlingsfynden från nasopharynx och mellanöra.

Antibiotikaterapi

Före antibiotikaterapins införande räknade man erfarenhetsmässigt med att 60–70 procent av de akuta otiterna läkte primärt med enbart konservativ behandling. Bland de fall, som ej läkte primärt, uppträdde inte sällan allvarliga komplikationer. I en sammanställning baserad på årsberättelser från 1930-talet från 7 sjukhus i de nordiska länderna fann Ojala och Siirala (1953) att 50 procent av de på sjukhus intagna och där behandlade fallen av akut otit hade komplikationer. Som komplicerade fall räknades mastoidit, labyrinthit, sinustrombos, facialis pares och intrakraniella processer.

Införandet av sulfonamid i slutet av 1930-talet vid behandling av otitis media acuta innebar en revolutionerande förändring. I åtskilliga undersökningar har behandlingsresultaten utan och med sulfonamid jämförts. Tabell I utgör en sammanställning av frekvensen uppmejslingar i olika sjukhusmaterial av otiter behandlade konservativt respektive med sulfonamid. Trots att differenser föreligger mellan de olika undersökningarna framgår klart att de operativa ingreppen reducerades kraftigt. Enligt bland annat Hamberger (1942) var dock förutsättningen för detta att terapin insattes under de första 3 dyggen efter otitens debut. Insattes terapin senare i sjukdomsförloppet förelåg ingen skillnad i frekvensen uppmejslingar jämfört med en konservativt behandlad kontrollgrupp.

TABELL I. Frekvensen uppmejslingar i olika otitmaterial behandlade konservativt resp. med sulfonamid.

Författare	Publ. år	Terapi	
		Konservativ	Sulfonamid
Horan och French	1938	22,7	4,5
Fisher	1939	69,5	7,9
Hamberger	1942	21,2	8,9
House	1946	45,9	17,6
Davison	1955	58,9	26,2

Även öronflytningens duration minskade avsevärt med sulfonamid-terapi (Hamberger 1942; Rudberg 1954). Tidigt insatt terapi var av stor betydelse även i detta avseende (Hamberger 1942).

Penicillin introducerades vid behandling av otitis media acuta i mitten av 1940-talet. Det först tillgängliga penicillinet, bensylpenicillin (penicillin G), var instabilt, orent och krävde täta injektioner. Under de första åren gavs efter dagens mått mycket små doser. Vid Öronkliniken i Lund t ex var dosen 1948 150.000-200.000 IE/dygn till vuxna och 60.000-120.000 IE/dygn till barn (Lundgren 1949). Gemensamt för alla undersökningar från denna tid var att penicillin jämfört med sulfonamid reducerade antalet uppmejslingar och förkortade öronflytningens duration ytterligare (Rudberg 1954; Davison 1955).

Genom tillkomsten av fenoximetylpenicillin (penicillin V) 1953 blev det möjligt att peroralt behandla infektioner med penicillinkänsliga organismer med samma säkerhet som tidigare skett parenteralt.

Sedan man 1959 lyckats renframställa penicillinets grundsubstans, 6-aminopenicillansyra, möjliggjordes framställningen av semisyntetiska penicillinföreningar med delvis andra antibakteriella egenskaper än tidigare. Av dessa preparat har främst ampicillin kommit till användning vid behandling av akut otit.

Förutom sulfonamider och penicilliner har under årens lopp ytterligare antibiotika, såsom erythromycin och olika tetracyklinderivat, tillförts den terapeutiska arsenalen och använts vid behandling av primär otitis media acuta.

Under senare år har många rapporter publicerats i vilka olika antibiotikum och antibiotikakombinationer jämförts vid behandling av akut otit. Tabell II utgör en sammanställning av de preparat och preparatkombinationer, som i olika undersökningar visat sig ge de bästa resultaten och ger en antydning om att praktiskt taget alla i marknaden förekommande antibiotika, ensamma eller i kombination, synes ha sina förespråkare. Det är dock synnerligen svårt att jämföra resultaten av de olika undersökningarna, då olika författare använt olika preparat och preparatkombinationer, i olika administreringsformer och doser under olika lång tid och bedömt effekten av terapin efter olika kriterier och vid olika tidpunkter. De utförda undersökningarna har sålunda ej utmynnat i en klar och konsekvent linje i den antibakteriella behandlingen av akut otit. Ytterligare en väsentlig faktor, som bidragit till detta, är att många författare anser att de flesta *H. influenzae*-stammar är relativt resistent mot penicillin och att denna bakterie huvudsakligen förekommer hos barn under 4 eller 5 års ålder. Av denna anledning rekommenderas ett bredspektrumantibiotikum eller en kombination av olika antibiotika primärt till barn under 4 eller 5 års ålder, medan penicillin rekommenderas till äldre barn (Mortimer, Watterson 1956; Bass o a 1967; Hemenway, Smith 1970a).

En strävan i föreliggande arbete har därför varit att försöka förenkla reglerna vid antibiotikaval utan avkall på effektiv terapi.

Terapisvikt och recidiv

Man torde kunna räkna med att omkring 80 procent av de akuta otiterna läker primärt oavsett antibiotikaval eller om paracentes utföres (Roddey o a 1966; Bass o a 1967). Av de återstående blir följden i en del fall en kvarstående otosalpingit, men majoriteten av dem, som inte läker primärt, utgöres av patienter, som återkommer med förnyade symptom på akut otit. Ett sådant uppblossande kan inträffa såväl under pågående antibiotikabehandling som under de närmaste veckorna därefter. Detta förhållande uppmärksammades redan på 1940-talet (Lundgren 1949; Riskaer 1949) och har sedermera påtalats av många andra författare (Bjuggren, Tunevall 1952; Kiviranta 1967; Hemenway, Smith 1970b). Då morbiditeten i akut otit är hög, är dessa fall kvantitativt sett många och frekvensen synes speciellt hos barn under 3 år vara densamma idag som under antibiotikaerans initiala skede. Då inte sällan en del av dessa fall kan vara inledning till en period med en rad av täta recidiv och långdragna otosalpingiter, som i sin tur kan vara grundläggande för framtida hörselnedsättningar och kroniska otiter,

TABELL II. Effektivaste antibiotikum och/eller antibiotikakombination vid behandling av otitis media acuta enligt olika författare.

Författare	Publ. år	Antibiotikum		Antibiotikakombination			
		Peni- cillin G (i. m.)	Peni- cillin G (p. o.)	Peni- cillin V	Ampi- cillin	Tetra- cyklin	Erythro- mycin
Rubenstein o a	1965						
Bass o a	1967				+	+	+
Stickler o a	1967	+			+		
Halsted o a	1968				+		
Lenonski o a	1968						+
Howie o, Ploussard	1969				+		
Nilsson o a	1969			+	+		+
Laxdal o a	1970		+		+		

utgör de ett stort kliniskt problem. Otillräcklig antibiotikaeffekt, persisterande bakterier, defekt immunförsvar, förstörd adenoid och infektiösa foci är faktorer, som nämnts såsom tänkbara orsaker till utebliven läkning (Crofton 1969; Hemenway, Smith 1970b). Trots omfattande studier under de senaste decennierna kring nämnda faktorer har man ej nått verklig klarhet, som givit klinikern möjlighet att framgångsrikt reducera frekvensen av dessa fall.

Terapieffekt

Vid bedömning av effekten av antibiotikaterapi vid otitis media acuta har under årens lopp skiftande kriterier använts. Under sulfaeran och den tidiga penicillineran angavs frekvensen av opererade mastoiditer och öronflytningens duration som mått på olika medels effekt (Lundgren 1949; Rudberg 1954; Winther o a 1963). Då numera frekvensen mastoiditer och otiter med prolongerad flytning reducerats kraftigt måste bedömningen ske efter andra kriterier.

Kriterierna och tidpunkten för bedömningen av terapieffekten varierar dock mellan olika undersökningar. Detta innebär att terapieresultaten i olika undersökningar är svåra att värdera och försvårar jämförelser mellan olika material.

Det borde sålunda vara värdefullt att skapa en gemensam bedömningsgrund av terapieffekten vid akut otit och försök till detta göres i föreliggande arbete.

3 SYFTE MED UNDERSÖKNINGARNA

Avsikten med föreliggande arbete har varit att med utgångspunkt från resultaten i en klinisk undersökning av barn under 8 år med primär otitis media acuta behandlade med paracentes och penicillin V:

Analysera den bakteriella etiologin och bakteriefördelningen inom olika åldersgrupper.

Värdera *N. catarrhalis* roll som etiologiskt agens.

Undersöka eventuella förekomsten av *Mycoplasma* och L-former av bakterier i mellanöronexsudatet.

Bedöma det kliniska värdet av provtagning från svalg och nasopharynx.

Jämföra olika provtagningstekniker för bakteriologisk diagnostik avseende tillförlitlighet och praktisk användbarhet.

Bestämma penicillinkoncentrationen i serum och mellanöronexsudat.

Värdera effekten av penicillin V-terapi i "högdos" i relation till den bakteriella etiologin.

Analysera orsaker till fall med utebliven läkning.

Diskutera begreppet terapieffekt.

Utforma några enkla, kliniskt användbara riktlinjer vid den antibakteriella behandlingen.

4 MATERIAL

I föreliggande arbete undersöktes i olika avseenden 1300 barn.

660 barn under 8 år med primär otitis media acuta undersöktes med avseende på etiologi och resultat av penicillin V-terapi (kapitel 6).

På 75 barn under 10 år med primär otitis media acuta utfördes aspiration av exsudat från mellanörat, som undersöktes med hänsyn till förekomsten av bakterier, Mycoplasma och L-former av bakterier. På samtliga fall utfördes samtidig odling från nasopharynx och från 24 konsekutiva fall samtidig odling från svalget (I).

Hos barn under 9 år med otitis media acuta bestämdes penicillin V-koncentrationen i serum och mellanöronexsudat vid olika tidpunkter efter peroral tillförsel av engångsdoser på 13 mg (20.000 IE) och 26 mg (40.000 IE) penicillin V per kg kroppsvikt. Prov från serum togs i 54 fall och från exsudat i 38 fall (II).

Från 245 barn under 10 år med primär otitis media acuta isolerades och typbestämdes pneumokocker (III).

Hos barn under 8 år med otitis media acuta bestämdes in vitro-känsligheten för penicillin V hos *H. influenzae*-stammar isolerade från 65 fall, som läkte på penicillin V-terapi och från 16 fall med terapivikt (IV).

Från 185 barn under 10 år med primär otitis media acuta isolerades och typbestämdes *H. influenzae* (V).

Swabteknik

Provtagningen utfördes med en bomullsarmerad, steril 0,8 mm x 170 mm stålpinne (swab), som via en örontratt infördes i hörselgången under noggrant undvikande av kontakt med hörselgångsväggarna. Prov togs från paracentesöppningen och i fall av spontanperforation från perforationsöppningen. Provtagningspinnen nedfördes i ett transportrör innehållande haematinagar.

Aspirationsteknik

Efter noggrann mekanisk rengöring av hörselgången med fysiologisk koksaltlösning infördes via en örontratt en 0,8 mm x 80 mm kanyl fäst vid en 2 ml spruta i hörselgången. Trumhinnan perforerades och exsudat aspirerades. Exsudatet överfördes i ett sterilt glaströr. Provtagningen utfördes under operationsmikroskopisk insyn.

Provtagning från svalg

Tungan trycktes mot munbotten med en spatel. Prov togs från mesopharynx (bakre svalgväggen) med en provtagningspinne, som nedfördes i ett haematinagarrör.

Provtagning från nasopharynx

En provtagningspinne infördes via ett nässpekulum i näskaviteten, som passerades. Prov togs från nasopharynx (bakre, övre svalgväggen) och från samma sida som aspiration från mellanörat hade utförts. Provtagningspinnen nedfördes i ett haematinagarrör.

Med några få undantag utfördes all provtagning i narkos, sedan barnen varit fastande under 4 timmar.

Vid bilateral otit togs prov endast från en sida, varför antalet bakteriefynd är lika med antalet barn.

Vid provtagning med swabteknik omhändertogs proverna på laboratoriet 2-12 timmar efter provtagningen. Under väntetiden förvarades proverna vid +4° C. Vid all övrig provtagning omhändertogs proverna inom 1 timme.

Vid mitten av 1960-talet hade penicillin V under cirka 10 år använts vid Öronkliniken i Lund som förstahandsantibiotikum vid behandling av otitis media acuta hos barn oberoende av ålder. Fram till 1966 varierade doserna mellan 13–26 mg per kg kroppsvikt och dygn, en dos, som vid den tiden var allmänt accepterad. Vid fall med terapisivikt eller recidiv tillgreps bredspektrumpreparat såsom tetracyklin eller kloramfenikol och senare även ampicillin. Mer än 10 års erfarenhet gav dock vid handen att *H. influenzae* var ett frekvent fynd vid terapisivikt och recidiv med denna behandling. I en undersökning (Lundgren, Rundercrantz 1967) under åren 1963–1966 av 206 barn under 11 år med terapisivikt eller recidiv efter tillförsel av penicillin V i nämnd dos påträffades växt av *H. influenzae* i öronexsudatet i 37 procent av fallen. Resultaten väckte en diskussion om en eventuell övergång till primär behandling med bredspektrumantibiotikum av de akuta otiterna. Man avstod dock från detta dels på grund av den högre biverkningsfrekvensen hos dessa preparat och dels på grund av att vid denna tidpunkt rapporter förekom i litteraturen att stora doser bensylpenicillin kunde ha god effekt även på en del av den gramnegativa bakterieflora, som traditionellt betraktats som penicillinresistent, bland annat *H. influenzae*. Weinstein och medarbetare (1964) rapporterade att de flesta stammar av *H. influenzae* hämmades av 10 IE penicillin/ml och framkastade därför tanken att behandla *H. influenzae*-infektioner med stora doser bensylpenicillin, som då borde betraktas som ett potentiellt bredspektrumpreparat. Silverstein och medarbetare (1966) bestämde koncentrationen av penicillin i mellanöronexsudat på patienter med otitis media acuta efter intramuskulär och peroral tillförsel av penicillin G respektive penicillin V. Enligt dessa författare tydde resultaten på att penicillin G i doser något högre än de som vanligen användes mot de ytterst känsliga grampositiva kockerna skulle kunna vara effektivt även vid behandling av många *H. influenzae*-infektioner.

Mot bakgrunden av dessa rapporter och ställda inför den höga andelen *H. influenzae* vid terapisivikt och recidiv efter penicillinbehandling, ansågs det angeläget att undersöka huruvida en ökning av penicillindosen vid akuta otiter skulle kunna innebära att *H. influenzae*-infektionerna i högre utsträckning primärt kunde behärras och antalet fall med terapisivikt och recidiv beroende på *H. influenzae* följaktligen minska.

Eftersom man önskade fortsätta med den peroral administreringen val-

des att öka den tidigare penicillin V-dosen, ehuru man var medveten om att detta preparat hade något lägre antibakteriell aktivitet mot *H. influenzae* än penicillin G. Dosen valdes till 52 mg (80.000 IE) per kg kroppsvikt och dygn, som beräknades åstadkomma koncentrationer i serum och mellanöronexsudat tillräckliga att hämma majoriteten av *H. influenzae*-stammarna.

Material och metod

Undersökningen utfördes under augusti 1966 - mars 1967 samt oktober 1967 - mars 1968. Två tidsperioder valdes för att inkludera eventuella epidemiologiska variationer. De två materialen uppvisade dock inga variationer i detta avseende. Materialet omfattade 660 barn under 8 års ålder med primär otitis media acuta fördelade med 324 respektive 336 fall på de två tidsperioderna. Barn, som ej paracenterades, som hade en känd penicillinöverkänslighet, som hade haft otit eller fått antibiotika under senaste månaden eller som haft öronflytning mer än 1 dygn, ingick ej i materialet. Ej heller ingick de patienter, som ej fullföljde behandlingen på grund av medicinvägran eller uppträdande penicillinbiverkningar. Paracentes utfördes på alla barn utom de få, som hade spontanperforerat under första dygnet. Huvudparten av paracenteserna utfördes i kortvarig narkos. Prov för bakterieodling (swab) togs från paracentes- eller perforationsöppningen. Patienterna erhöll näsdroppar samt Calciopen-K sirap, kaliumsaltet av fenoximetylpenicillin i vattenlösning innehållande 35.000 IE/ml, i en dos av 52 mg (80.000 IE) per kg kroppsvikt och dygn. Mängden avpassades för en 10-dagars kur och fördelades på en morgon- respektive middagsdos samt en dubbel kvälldos. Patienterna observerades under 1 månad efter otitens debut. Efter 2 veckor gjordes en kontroll, varvid man bland annat förvissade sig om att den rekommenderade kuren fullföljts. I fall av terapisivikt eller recidiv återkom patienterna tidigare. Som läkta klassificerades de fall, som uppvisade till utseendet normala och i Siegle's tratt normalrörliga trumhinnor samt i undersökningsbara fall hade normal hörsel senast vid observationstidens slut och som under denna tid ej hade återinsjuknat med symptom på akut otit. Övriga fall klassificerades som ej läkta enligt definitionerna på sidan 4.

Resultat

Fördelningen av bakteriefynd i hela materialet framgår av Tabell III. Pneumokocker förekom i 36 procent, *H. influenzae* i 13 procent, grupp A streptokocker och *Staph. aureus* i vardera 3 procent av fallen. Negativ odling, dvs ingen växt eller ingen växt av patogena bakterier, förekom i 45 procent av fallen.

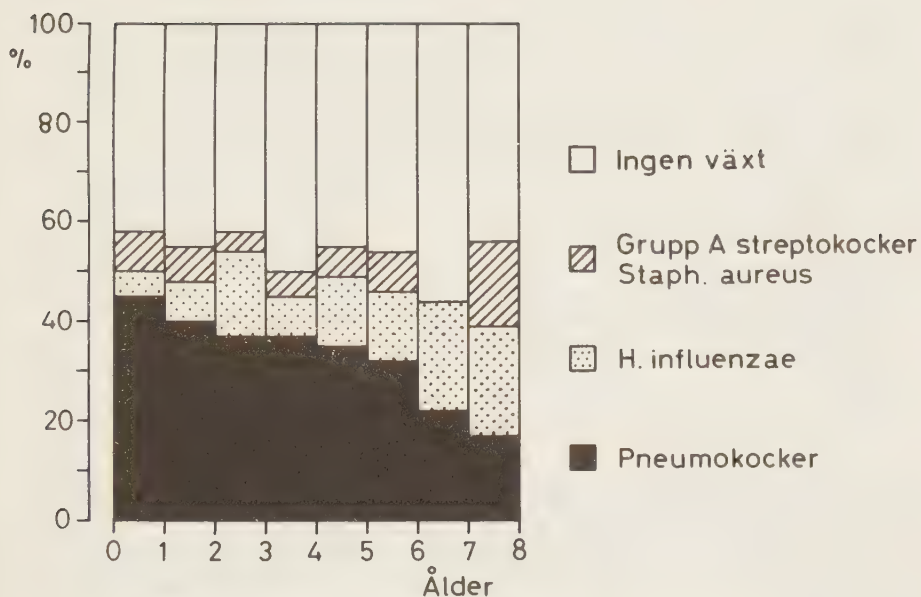
TABELL III. Fördelning av bakteriefynd i hela materialet.

Bakteriefynd	Ålder								Totalt	%
	0-1	1	2	3	4	5	6	7		
Pneumokocker	27	38	48	40	44	27	8	3	235	36
<i>H. influenzae</i>	3	8	22	9	18	12	8	4	84	13
Grupp A streptokocker	1	3	4	4	4	4		2	22 ^a	3
<i>Staph. aureus</i>	4	4	1	2	3	3		1	18	3
Ingen växt el. ingen växt av patogena bakterier	25	43	54	55	57	39	20	8	301	45
Totalt	60	96	129	110	126	85	36	18	660	100

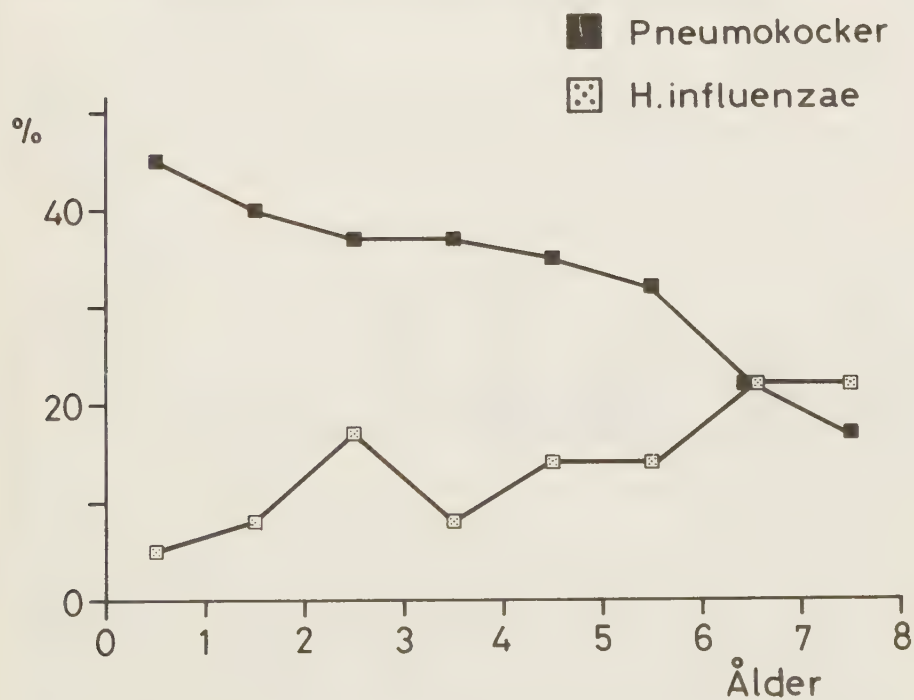
^a I 4 fall dessutom växt av *Staph. aureus*.

Figur 1 visar den procentuella fördelningen av bakteriefynd i olika åldrar. Frekvensen av fall med negativ odling samt växt av grupp A streptokocker och *Staph. aureus* uppvisade inga större variationer mellan de olika åldrarna. Däremot varierade frekvensen av pneumokocker och *H. influenzae* (Figur 2). Frekvensen av pneumokocker var 45 procent hos de yngsta barnen för att därefter med stigande ålder sjunka successivt ned till 17 procent hos de äldsta barnen. *H. influenzae*-frekvensen utgjorde 5 procent hos de yngsta barnen och steg därefter med ett något varierat förlopp upp till 22 procent hos de äldsta barnen.

Läkningsfrekvensen i relation till bakteriefynd framgår av Tabell IV. Av pneumokock- och *H. influenzae*-otiterna läkte 81 respektive 87 procent. Otiter förorsakade av grupp A streptokocker och *Staph. aureus* läkte i 80 procent och otiter med negativ odling i 90 procent. Totalt läkte 86 procent av otiterna.



Figur 1. Procentuell fördelning av bakteriefynd i olika åldrar.



Figur 2. Procentuell förekomst av pneumokocker och H. influenzae i olika åldrar.

TABELL IV. Läkningssfrekvens i relation till bakteriefynd.

Bakteriefynd	%
Pneumokocker	81
H. influenzae	87
Grupp A streptokocker	80
Staph. aureus	
Ingen växt el. ingen växt av patogena bakterier	90
Totalt	86

95 patienter (14 procent) bedömdes som ej läkta. I Tabell V redovisas enbart fallen med terapisivikt och recidiv. De kvarstående otosalpingiterna har uteslutits, då de inte blev föremål för fortsatta studier i denna undersökning. 56 procent av fallen med terapisivikt och recidiv hade primärt växt av pneumokocker, 14 procent av H. influenzae och 25 procent hade negativ odling. 73 procent av barnen var under 3 år.

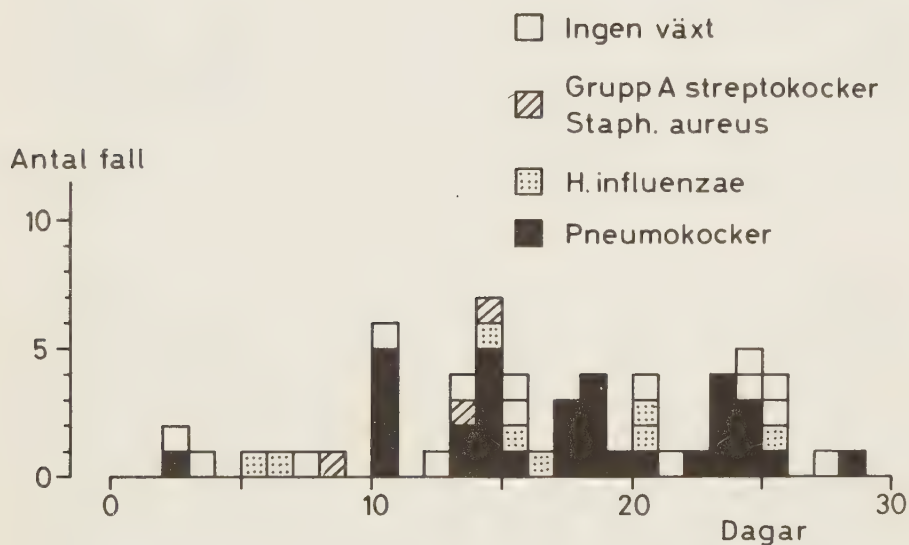
TABELL V. Fördelning av bakteriefynd i fall som följdes av terapisivikt eller recidiv.

Bakteriefynd	Ålder								Totalt	%
	0-1	1	2	3	4	5	6	7		
Pneumokocker	11	9	5	2	2	3	1		33	56
H. influenzae	1	1	4				1	1	8	14
Grupp A streptokocker				1					1	5
Staph. aureus		1	1						2	
Ingen växt el. ingen växt av patogena bakterier	6	3	1	3	1	1			15	25
Totalt	18	14	11	6	3	4	2	1	59	100

Tabell VI och Figur 3 visar vid vilken tidpunkt räknat från otitens debut terapisivikt och recidiv inträffade i relation till primärt bakteriefynd. Under pågående antibiotikabehandling återkom sju patienter med symptom på akut otit. Under de därpå följande 10 dagarna återkom 31 och efter ytterligare 10 dagar 21 patienter.

TABELL VI. Relation mellan bakteriefynd och tidpunkt för terapivikt och recidiv.

Bakteriefynd	Dagar efter otitens debut			Totalt
	1-10	11-20	21-30	
Pneumokocker	1	21	11	33
H. influenzae	2	3	3	8
Grupp A streptokocker		1		1
Staph. aureus	1	1		2
Ingen växt el. ingen växt av patogena bakterier	3	5	7	15
Totalt	7	31	21	59



Figur 3. Bakteriefynd i 59 fall av otitis media acuta i relation till tidpunkt då terapivikt eller recidiv inträffade.

Tabell VII anger den procentuella fördelningen av de primära bakteriefynden och de som erhöles vid återinsjuknandet. I 68 procent av otiterna med positiv odling vid den primära otiten återfanns samma bakterie vid återinsjuknandet. I ett fall erhöles växt av annan bakterie och i övriga fall ingen växt.

TABELL VII. Procentuell fördelning av bakteriefynd vid primär otit resp. vid terapivikt och recidiv.

Bakteriefynd	Primärotit	Terapivikt och recidiv
Pneumokocker	36	56
H. influenzae	13	8
Grupp A streptokocker	3	
Staph. aureus	3	4
Ingen växt el. ingen växt av patogena bakterier	45	32
Totalt	100	100

Etiologi

Provtagning från mellanörat med swabteknik (kapitel 6)

Av undersökningen i kapitel 6 framgår att pneumokocker var den vanligaste orsaken till akut otit hos barn, följt av *H. influenzae*. Dessa båda bakterier påvisades i cirka 50 procent av fallen. Grupp A streptokocker orsakade endast 3 procent av fallen och tycks för närvarande spela en underordnad roll som etiologiskt agens. *Staph. aureus* isolerades i 3 procent av fallen. De erhållna resultaten visar god överensstämmelse med dem, som redovisats av andra författare under senare år (Grönroos o a 1964; Feingold 1967; Halsted o a 1968; Hemenway, Smith 1970a). Bass och medarbetare (1967) sammanställde ett stort antal undersökningar från olika länder från åren 1945-1966 omfattande totalt cirka 3000 fall av otitis media acuta. Pneumokocker var den vanligaste orsaken till akut otit i alla undersökningar oberoende av ålder och denna bakterie svarade nästan för hälften av fallen i de flesta undersökningarna. *H. influenzae* var den näst vanligaste orsaken till otitis media acuta och förekom betydligt oftare under än över 5 års ålder. Grupp A streptokocker förekom i alla åldrar, men med lägre frekvens hos yngre än hos äldre barn. *Staph. aureus* redovisades ej i sammanställningen.

Som nämnts tidigare hävdar de flesta författare efter studier av separata åldersgrupper att *H. influenzae* vid otitis media acuta nästan uteslutande förekommer hos barn under 4 eller 5 års ålder och att bakterien nästan kan betraktas som negligerbar över denna ålder (Bass o a 1967; Feingold 1967), vilket har konsekvenser i terapiavseende. Feingold och medarbetare (1966) undersökte 90 barn med akut otit och fann att 13 barn hade växt av *H. influenzae*, varav 12 var under 4 år. Coffey (1966) fann i en undersökning av 267 barn med otitis media acuta växt av *H. influenzae* hos 72 barn. Trots att *H. influenzae*-frekvensen i denna studie var betydligt högre än vad som rapporterats i andra undersökningar, isolerades *H. influenzae* endast från ett fåtal barn över 4 år.

Av kapitel 6 framgår att 24 av de 84 barnen med växt av *H. influenzae* var över 5 år. *H. influenzae* orsakade 12 respektive 17 procent av otiterna under respektive över 5 år. Fördelat på respektive åldersgrupp finner man att *H. influenzae* endast isolerades i 5 procent hos barn under

1 år, medan däremot bakterien förekom i 22 procent hos barn i 6 och 7 års åldern. I dessa åldrar förekom *H. influenzae* lika ofta som pneumokocker. Resultaten kontrasterar mot uppfattningen att *H. influenzae* är negligerbar som etiologiskt agens vid otitis media acuta hos barn över 4 eller 5 års åldern, men bekräftar undersökningar av Grönroos och medarbetare (1964) och Howie och medarbetare (1970).

I undersökningen redovisad i kapitel 6 användes swabtekniken under noggrant undvikande av kontakt med hörselgångsväggarna och i majoriteten av fall medan barnen var i narkos. Denna provtagningsteknik kritiseras dock av flera författare (Grönroos o a 1964; Roddey o a 1966; Hemenway, Smith 1970a), då undersökningar gjorda med denna teknik vanligen visat en hög andel *Staph. aureus*. Detta förhållande, som tyder på kontamination av proven från i hörselgången normalt förekommande *Staph. aureus*, har ibland lett till missuppfattningen att denna bakterie är orsak till otitis media acuta i många fall. Den i föreliggande undersökning använda tekniken medförde dock inte mer än några få fynd av *Staph. aureus*. Frekvensen positiva odlingar i undersökningen (55 procent) kan synas något låg, men är ej nämnvärt lägre än vad andra författare redovisat även om aspiration av exsudatet från mellanörat utförts (Coffey 1966; Feingold o a 1966; Laxdal o a 1966; Halsted o a 1968). Resultaten visar att man med omsorgsfull teknik kan undvika kontakt med hörselgången och kan erhålla tillförlitliga prover även med swabtekniken, en enkel och praktisk metod väl lämpad för rutinbruk.

Provtagning från mellanörat med aspirationsteknik (I)

I detta arbete utfördes aspiration av exsudat från mellanörat genom punktion av hel trumhinna för att under mera invändningsfria förhållanden isolera de vanligast förekommande bakterierna och undersöka förekomsten av *N. catarrhalis*, *Mycoplasma* och *L-former* av bakterier vid otitis media acuta. I 60 av 75 fall (80 procent) erhöles positiv odling med denna provtagningsteknik. I fem fall med negativ odling iaktogs bakterier vid mikroskopisk undersökning av exsudatet. En bakteriell etiologi kunde sålunda bevisas eller göras sannolik i 87 procent av otiterna. Om man jämför resultaten med denna teknik och med swabtekniken (kapitel 6), då dock inte *N. catarrhalis* beaktades eller mikroskopisk undersökning av exsudatet utfördes, finner man att aspirationstekniken gav positiv växt i betydligt högre procent (Tabell VIII). Tekniken innebar inte någon nämnvärd förändring i frekvensen av *H. influenzae* och grupp A streptokocker. Någon *Staph. aureus* påträffades ej. För praktiskt taget hela skillnaden svarade pneumokockerna trots att barn under 1 år ej ingick i arbete I. Orsaken till den högre frekvensen positiva odlingar torde fram-

för allt vara att bakterieproverna i denna undersökning mycket snabbt omhändertogs av laboratoriet. Resultaten visar att man med aspirations-teknik och snabbt omhändertagande av proverna kan erhålla en hög frekvens av positiva odlingar vid akut otit. Många av de fall i vilka man tidigare erhållit negativ odling, och vilket man sökt olika förklaringar till, synes sålunda ha bakteriell etiologi och framför allt vara orsakade av pneumokocker.

TABELL VIII. Procentuell fördelning av bakteriefynd i relation till provtagningsteknik.

Bakteriefynd	Provtagningsteknik	
	Swab (660 fall)	Aspiration (75 fall)
Pneumokocker	36	51
H. influenzae	13	15
Grupp A streptokocker	3	5
Staph. aureus	3	—
N. catarrhalis ^a	—	9
Positiva odlingar	55	80
Ingen växt el. ingen växt av patogena bakterier	45	20
Totalt	100	100

^a N. catarrhalis betraktades i undersökningen med swabteknik som apatogen.

N. catarrhalis isolerades i renkultur från mellanörönexsudatet hos sex av 75 patienter och i ett fall tillsammans med pneumokocker. I intet av de 75 fallen påvisades bakterien vid samtidig odling från hörselgången. N. catarrhalis har traditionellt betraktats som en apatogen bakterie, som ingår i den normala näs- och svalgfloran och som inte ger upphov till någon sjukdom. Den har oftast ej heller betraktats som patogen, då den påträffats vid odling av mellanörönexsudat, trots att bakterien har isolerats i en frekvens upp till 8 procent i åtskilliga undersökningar (Grönroos o a 1964; Nilsson o a 1969, Howie o a 1970). Det förhållandet att bakterien i föreliggande undersökning påträffades i 9 procent i renkultur i exsudat från mellanörat och att fyndet inte kunde vara resultat av kontamination från hörselgången innebär att bakterien

måste anses vara patogen och av etiologisk betydelse vid otitis media acuta hos barn. Denna uppfattning bekräftas också av andra rapporter under senare år (Coffey o a 1967; Halsted o a 1968; Kamme 1971).

Mycoplasma kunde inte isoleras från mellanöronexsudatet i något av de 75 fallen. Detta är i överensstämmelse med vad andra författare funnit (Laxdal o a 1966; Tilles o a 1967; Halsted o a 1968; Kamme 1971), varför det ej är sannolikt att Mycoplasma utgör etiologiskt agens av betydelse vid akut otit.

Två av de 40 pneumokockstammarna från mellanöronexsudatet kunde endast isoleras på ett medium speciellt avsett för pneumokock-L-former. Trots upprepade försök kunde inte dessa två stammar isoleras initialt på konventionella medier. Detta synes vara första gången som cellväggsdefekta bakterieformer har påvisats i mellanöronexsudatet vid akut otit. Halsted och medarbetare (1968) har tidigare försökt isolera cellväggsdefekta bakterieformer från mellanöronexsudatet hos 106 barn med otitis media acuta utan att lyckas. Det är sålunda troligt att enstaka av de fall, som tidigare betraktats som abakteriella, kan vara bakteriellt betingade, men inte kunnat diagnostiseras med användande av konventionell teknik på grund av utvecklingen av cellväggsdefekta bakterieformer.

Provtagning från svalg (I)

Samtidig provtagning från svalg och mellanöra utfördes i 24 konsekutiva fall med positiv odling från mellanörat. I elva av dessa påträffades ifrågavarande patogen också i svalget, men som enda patogen endast i fem fall. I 14 fall kunde den bakterie, som isolerades från mellanörat inte återfinnas i svalget. Resultaten bekräftar uppfattningen hos Mortimer och Watterson (1956), Feingold och medarbetare (1966) och Laxdal och medarbetare (1966) att svalgodlingar är av begränsat värde för bedömningen av den bakteriella etiologin vid otitis media acuta.

Provtagning från nasopharynx (I)

Samtidig provtagning från nasopharynx och mellanöra utfördes i 75 fall. Av Tabell IX framgår att bakterier isoleras från nasopharynx i 73 fall (97 procent) och från mellanörat i 60 fall (80 procent).

I 59 av de 60 fallen (98 procent) med positiv odling från mellanörat påträffades ifrågavarande patogena bakterie i renkultur eller tillsammans med en eller två andra patogener även i nasopharynx. I ett fall påträffa-

TABELL IX. Relation mellan bakteriefynd i nasopharynx och mellanöra vid 75 fall av otitis media acuta.

Antal bakterier i:			Antal fall med pos. odling i:	
Nasopharynx	Mellanöra	Totalt	Mellanöra	Nasopharynx
0	0	1		
	1	1	1	
1	0	12		
	1	28	28	40
2	0	2		
	1	27	27	30
	2	1	1	
3	1	2	2	
	2	1	1	3
Totalt		75	60	73

des ingen bakterie i nasopharynx. I de fall, då enbart en patogen isolerades från nasopharynx, var det alltid densamma, som återfanns i mellanöronexsudatet (28 fall). Två eller flera patogener påträffades i nasopharynx i 31 fall. I 26 av dessa förekom pneumokocker tillsammans med en eller två andra patogener. I majoriteten av dessa fall isolerades endast pneumokocker i mellanöronexsudatet. Oberoende av denna undersökning har Howie och Ploussard (1971a) utfört liknande studier och redovisat praktiskt taget identiska resultat. Dessa författare fann samma bakterie i nasopharynx och mellanörat i 98,4 procent av fallen. Såväl författarens som Howies och Ploussards resultat skiljer sig från tidigare undersökningar och på dessa grundade uppfattningar. Mortimer och Watterson (1956), Jones (1960) och Feingold och medarbetare (1966) kunde isolera samma bakterie från nasopharynx och mellanöra i cirka 70 procent av fallen. Den bättre överensstämmelsen mellan odlingsresultaten från nasopharynx och mellanöra i föreliggande undersökning torde förklaras av en noggrann provtagning från nasopharynx, underlättad av att patienterna var i narkos, och ett snabbt omhändertagande av proverna på laboratoriet.

Frågan om paracentes skall utföras eller ej vid akut otit har såväl före som under antibiotikaeran varit föremål för en intensiv debatt. Det är framför allt pediatriker, som ställt sig restriktiva till paracentes, men

det finns även otologer, framför allt på senare år, som har börjat ansluta sig till denna uppfattning. Vissa otologer hävdar sålunda att endast svår smärta och önskvärdheten att erhålla en bakteriell diagnos är indikationer för paracentes (Roddey o a 1966; Feingold 1967; DeSanto, Stickler 1969). Utan att taga ställning i denna fråga visar resultaten att provtagning från nasopharynx kan ge en lika god information om den bakteriella etiologin vid akut otit som provtagning från mellanörat med swabteknik under rutinmässiga förhållanden. Isoleras enbart en patogen i nasopharynx återfinnes denna som regel i mellanörat. Isoleras två eller tre patogener i nasopharynx och en av dessa är pneumokocker återfinnes denna som regel ensam i mellanörat.

Om paracentes utföres, utgör en rutinmässig provtagning från nasopharynx dessutom ett värdefullt komplement till provtagning från mellanörat i de fall, då den senare ger negativt odlingsbesked. I 12 av de 15 fallen med negativ odling från mellanörat isolerades enbart en patogen och i två fall två patogener från nasopharynx.

Oberoende av om paracentes utföres eller ej, är sålunda provtagning från nasopharynx av stort värde ur diagnostisk synpunkt.

Penicillin V-terapi

Penicillin V-koncentration i serum och mellanöronexsudat

I arbete II bestämdes koncentrationen av penicillin V i serum och mellanöronexsudat hos barn under 9 år med otitis media acuta vid olika tidpunkter efter peroral tillförsel av engångsdoser på 13 mg (20.000 IE) och 26 mg (40.000 IE) penicillin V per kg kroppsvikt. Preparatet tillfördes i form av det vattenlösliga kaliumsaltet sedan barnen varit fastande i 4 timmar.

Undersökningen visade att koncentrationen i serum efter tillförsel av den mindre dosen nådde ett maximum cirka 30 minuter efter tillförseln. De uppmätta värdena varierade mellan 7 och 16 $\mu\text{g/ml}$ med ett medeltal av 11 $\mu\text{g/ml}$. Efter den större dosen nåddes maximum cirka 60 minuter efter tillförseln. Värdena varierade mellan 8 och 22 $\mu\text{g/ml}$ med ett medeltal av 14,5 $\mu\text{g/ml}$.

Koncentrationen i mellanöronexsudatet nådde likaledes maximum efter 30 respektive 60 minuter för den mindre respektive den större dosen

med medelvärdena 2,1 respektive 6,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Den maximala koncentrationen i mellanörat blev sålunda 3 gånger högre efter den större än efter den mindre dosen. Motsvarande kvot i serum var 1,3. En större del av penicillinet i serum återfanns sålunda i mellanöronexsudatet efter den större än efter den mindre dosen.

Endast ett fåtal patienter var tillgängliga för undersökning senare än 75 minuter efter tillförseln av dosen. De värden, som erhöles efter denna tidpunkt, antydde dock att skillnaden mellan koncentrationen i serum och exsudat såväl efter den större som efter den mindre dosen minskade successivt så att koncentrationerna i exsudat och serum i stort sett var desamma cirka 2 timmar efter tillförseln. Den större dosen medförde att en förhållandevis högre penicillinkoncentration bibehölls på infektionsstället under en längre tid.

De uppmätta serumkoncentrationerna visar god överensstämmelse med dem som redovisats av Whitehouse och medarbetare (1963). Dessa författare gav penicillin V-kalium peroralt i doser på 15–30 mg per kg kroppsvikt till fastande febrila och afebrila barn i åldern 9 dagar till 14 år. Penicillinkoncentrationen i serum varierade mellan 14 och 22 $\mu\text{g}/\text{ml}$. De högsta värdena erhöles som regel efter den större dosen 1 timme efter tillförseln. Någon skillnad i koncentrationen mellan febrila och afebrila barn sågs ej. Däremot poängterade författarna att de maximala serumkoncentrationerna i allmänhet minskade med stigande ålder. Koncentrationen av penicillin V-kalium i mellanöronexsudat har tidigare bestämts av Silverstein och medarbetare (1966) efter peroral tillförsel av varierande doser. I undersökningen ingick endast tre patienter med akut otit. Endast en patient var under 16 år och koncentrationsbestämningarna gjordes tidigast 2,5 timmar efter tillförseln av preparat, varför resultaten ej är jämförbara med dem som erhöles i arbete II.

Lahikainen (1970) bestämde penicillinkoncentrationen i serum och mellanöronexsudat på patienter med akut otit efter parenteral tillförsel av 400.000 IE penicillin G. Han fann maximala koncentrationer 1 timme efter injektionen i både serum och mellanöronexsudat. Därefter sjönk penicillinkoncentrationen successivt, dock långsammare i exsudat än i serum, vilket även noterades i arbete II.

Jämförelse mellan koncentrationen av penicillin V i mellanöronexsudat och patogenernas in vitro-känslighet för penicillin V

Pneumokocker och grupp A streptokocker är uttalat känsliga för penicillin. Känsligheten mellan olika stammar varierar inom små gränser.

MIC-värdena för penicillin V rapporteras vara 0,01–0,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respektive 0,001–0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Tunevall, Frisk 1961; Barber, Waterworth 1962; Wallmark 1962).

Av resultaten i arbete II framgår att den koncentration av penicillin V, som uppnåddes i mellanöronexsudatet vid otitis media acuta efter en dos av 13 mg per kg kroppsvikt översteg MIC-värdena för penicillin V hos pneumokocker och grupp A streptokocker 50–200 gånger. Efter en dos av 26 mg per kg kroppsvikt var detta förhållande 150–600 gånger.

Kamme (1969) studerade in vitro-känsligheten för penicillin V hos 80 H. influenzae-stammar isolerade från mellanöronexsudat hos barn med akut otit. Vid inkubation i luft var MIC-värdena 4,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ eller lägre för 95 procent av stammarna.

Om värdena för penicillinkoncentrationen i mellanöronexsudatet (II) relateras till in vitro-känsligheten för penicillin V hos H. influenzae (Kamme 1969) finner man att efter en dos av 13 mg per kg kroppsvikt erhöles i genomsnitt en koncentration i mellanöronexsudatet, som nådde upp till MIC-värdena för 30–40 procent av stammarna. Efter en dos av 26 mg per kg kroppsvikt, vilket motsvarade den dagliga kvälldosen, översteg koncentrationen i mellanöronexsudatet MIC-värdena för cirka 90 procent av stammarna.

Av ovanstående framgår att penicillin V-terapi i dosen 52 (13+13+26) mg per kg kroppsvikt och dygn torde vara effektiv i alla fall av akut otit förorsakad av pneumokocker och grupp A streptokocker. Dessutom bör behandlingen vara effektiv i en viss procent av otiterna förorsakade av H. influenzae.

Kliniska aspekter

Ovanstående förhållande bekräftas av resultaten i den kliniska undersökningen (kapitel 6). En ökning av penicillin V-dosen från 13–26 mg till 52 mg per kg kroppsvikt och dygn innebar att andelen H. influenzae bland fall med terapivikt och recidiv reducerades från 37 procent (Lundgren, Runderantz 1967) till 8 procent (Tabell VII, högra kolumnen). Dosen 52 mg medförde en primär läkning av 86 procent av de akuta otiterna oberoende av bakteriell etiologi och av 87 procent av H. influenzae-otiterna. Dosökningen visade sig ge ett klart förbättrat kliniskt resultat.

Dygnsdosen 52 mg per kg kroppsvikt och dygn fördelades på 3 doser med 1/4 av dosen på morgonen respektive mitt på dagen samt hälften av

dosen på kvällen. Från barnens synpunkt är detta mera tilltalande än en fördelning på 4 doser per dygn.

Den dubbla kvälldosen innebar dessutom, som framhållits i arbete II, att koncentrationen av penicillin i mellanöronexsudat blev cirka 3 gånger högre än efter den mindre morgon- eller middagdosen och att durationen av penicillinkoncentrationen såväl i serum som i mellanöronexsudat förlängdes. Härigenom tillgodosågs kraven på såväl hög toppkoncentration som tillfredsställande koncentrationsnivå under så stor del av dygnet som möjligt (Juhlin o a 1967).

Penicillinbehandlingen varade i 10 dagar. Detta överensstämmer väl med de rekommendationer, som allmänt ges i litteraturen (Coffey 1966; Bass o a 1967; McCracken o a 1969; Hemenway, Smith 1970a). För närvarande synes icke skäl föreligga att ändra på denna uppfattning.

Frågan om när i förloppet av akut otit antibiotika skall insättas har diskuterats av flera författare. Då otitis media acuta allmänt betraktas som en bakteriell infektion, hävdas att antibiotika skall insättas tidigt i sjukdomsförloppet (Davison 1966; Stickler o a 1967; Lewis 1968; Herberts o a 1971). Samtidigt ifrågasättes, om detta inte innebär ett undertryckande av individens eget immunförsvar, vilket i sin tur medför en ökad recidivtendens. Howie och Ploussard (1971b) visade nyligen att om adekvat och effektiv antibiotikaterapi insattes i det initiala skedet av akuta otiter förorsakade av pneumokocker och *H. influenzae* läkte två tredjedelar av vardera fallen. De återstående tredjedelarna insjuknade inom 3 månader i nya episoder av akut otit förorsakade av samma bakterier som den primära otiten. Insattes antibiotika först 4-5 dygn efter insjuknandet läkte fortfarande två tredjedelar av vardera fallen. Även med detta förfarande inträffade hos de återstående nya episoder av akut otit inom 3 månader, men bland dessa påträffades däremot sällan samma bakterier som vid den primära otiten. Enligt Howie och Ploussard tydde detta på att individen hade utvecklat en immunitet mot den primära infektionen. Då emellertid totalt sett läkningsfrekvensen var densamma i de två materialen, ansåg de att rutinbehandling av primär akut otit borde vara omedelbart insättande av antibiotika.

Ytterligare en faktor, som kan vara väsentlig och som stöder uppfattningen om tidig insättning av antibiotika, är att man därigenom utnyttjar den hyperemi, som finnes i mellanöronslemhinnan i det akuta stadiet och som kan bidra till höga antibiotikakoncentrationer i mellanöronexsudatet. Lahikainen (1970) visade nämligen i den tidigare refererade undersökningen att penicillinkoncentrationen i mellanöronexsudatet blev många gånger högre vid akut otit än vid otosalingit och an-

såg att detta berodde på att kapillärpermeabiliteten i slemhinnan ökade i mindre omfattning vid otosalpingit än vid akut otit.

Vid behandling av primär akut otit bör sålunda penicillin insättas i tidigt skede av sjukdomen, i adekvat dos och behandlingstidens längd bör vara minst 10 dagar.

Terapisvikt och recidiv

I undersökningen, som redovisats i kapitel 6, läkte 86 procent av de akuta otiterna efter paracentes och penicillin V-terapi i 10 dagar. I 5 procent av fallen konstaterades en kvarstående otosalpingit 1 månad efter otitens debut. I 9 procent inträffade terapiavbrott eller recidiv. Då majoriteten av dessa fall orsakades av pneumokocker och *H. influenzae*, blev dessa bakterier föremål för närmare analys. En rad faktorer kan ifrågakomma, när det gäller att utreda orsaker till terapiavbrott och recidiv. Bland orsaker har nämnts otillräcklig antibiotikaeffekt, förekomst av persisterande bakterier, defekt immunförsvar hos individen, reinfektion, förstörd adenoid och infektiösa foci (Crofton 1969; Hemenway, Smith 1970b). I det följande vill författaren inrikta sig på att analysera faktorerna otillräcklig antibiotikaeffekt och förekomst av persisterande bakterier.

Pneumokockotiter

Av de 59 barn (kapitel 6), som återinsjuknade med förnyade symptom på akut otit inom 1 månad efter den primära otitens debut, hade 33, dvs mer än hälften, primärt växt av pneumokocker. Samtliga återinsjuknanden utom ett inträffade efter utsatt antibiotikaterapi. I drygt 50 procent av fallen isolerades ånyo pneumokocker vid återinsjuknandet. I övriga fall erhöles ingen växt.

I arbete III undersöktes 245 barn under 10 år med akut otit förorsakad av pneumokocker, som behandlats med paracentes och penicillin V i 10 dagar. Av dessa återinsjuknade 26 barn i en ny otit inom 1 månad efter den primära episoden och i samtliga fall efter antibiotikakurens slut. I 12 av dessa recidiv erhöles ånyo växt av pneumokocker. I ett fall isolerades *H. influenzae* och i övriga fall erhöles ingen växt.

De två undersökningarna visar att terapiavbrott vid pneumokockinfektioner praktiskt taget aldrig inträffar.

I arbete III fann man i de 12 fall, där pneumokocker påträffades även vid recidiven, att pneumokocktypen alltid var densamma som vid den primära otiten. I samma arbete togs också bakterieprov från nasopharynx från 20 konsekutiva pneumokockotiter på 9:e eller 10:e dagen under en noggrant kontrollerad penicillin V-behandling. I åtta fall (40 procent) isolerades samma pneumokocktyp, som hade orsakat den initiala otiten. I de återstående 12 fallen förelåg ingen växt av patogener i nasopharynx. I nära hälften av fallen påträffades således pneumokocker som persisterande bakterier i nasopharynx.

Den höga kvoten mellan penicillinkoncentrationen i mellanörat (II) och den infekterande pneumokockens känslighet synes innebära en effektiv bekämpning av infektionen så länge terapin pågår. Terapin kan emellertid ej hindra pneumokocker att överleva i nasopharynx som persisterande bakterier, som efter utsatt terapi ånyo invaderar mellanörat. Recidiv inom 1 månad efter penicillinbehandlad pneumokockotit bör betraktas som ett uppblossande av den primära infektionen.

Persisterande bakterier kan även vara L-former av bakterier. Under senare år har bakteriernas förmåga att bilda L-former eller andra cellväggsdefekta former allt mera kommit i blickpunkten. Bland annat har visats att L-former av bakterier kan induceras såväl in vitro som in vivo under inverkan av vissa antibiotika, framför allt olika penicillin-derivat (Lapinski, Flakas 1967). I arbete II isolerades cellväggsdefekta former av pneumokocker från mellanörönexsudatet i två fall, vilket visar att L-former av bakterier under vissa betingelser kan uppkomma i mellanörönexsudatet. Det är således tänkbart att recidiv vid otitis media acuta i enstaka fall kan vara en följd av revertering av cellväggsdefekta former till ordinära, patogena bakterieformer.

H. influenzae-otiter

Av de 59 barn (kapitel 6), som insjuknade med förnyade symptom på akut otit inom 1 månad efter den primära otiten, hade åtta barn primärt växt av *H. influenzae*. Totalt utgjorde dessa fall drygt 1 procent av totala antalet otiter. Två av fallen uppträdde som terapisivikt, medan övriga sex uppträdde som recidiv. Problemet kring terapisivikt studerades vidare i arbetena IV och V.

I arbete IV bestämdes in vitro-känsligheten för penicillin V hos *H. influenzae*-stammar isolerade från fall med otitis media acuta, som läkte på penicillin V-terapi och från fall med terapisivikt. Av de 65 stammarna från läkta fall hämmades 98 procent av 9,6 $\mu\text{g/ml}$ vid inkubation i luft.

Alla 16 stammarna från fall med terapisivikt hämmades av 4,8 $\mu\text{g/ml}$ vid inkubation i luft. Undersökningen visar att *H. influenzae*-stammar från fall med terapisivikt inte var mindre känsliga för penicillin V in vitro än stammar från fall, som läkte på behandlingen.

Det är välkänt att svårare *H. influenzae*-infektioner, såsom sepsis med eller utan meningit eller epiglottit, orsakas av kapslade (typbara) stammar och att sådana infektioner huvudsakligen drabbar barn. Endast ett fåtal undersökningar har tidigare publicerats, där stammar av *H. influenzae* isolerade från mellanöronexsudat har typats (Bjuggren, Tunevall 1952; Grönroos o a 1964). Undersökningar, som försökt klarlägga om otitis media acuta orsakad av kapslade stammar är mer resistent mot penicillin V-terapi än infektioner orsakade av icke kapslade stammar, synes ej vara publicerade.

I arbete V undersöktes 185 *H. influenzae*-stammar från barn under 10 år med primär otitis media acuta, som behandlats med paracentes och penicillin V i 10 dagar. 15 procent av stammarna var typbara. Av undersökningen framgår att terapisivikt inträffade i 5 procent i åldersgruppen 2-9 år och i 30 procent i åldern under 2 år. Infektioner med kapslade stammar gav upphov till terapisivikt 3 gånger oftare än infektioner med icke kapslade stammar. Hos barn under 2 år gav alla infektioner med kapslade stammar upphov till terapisivikt.

Tidigare har framhållits att en ökning av penicillin V-dosen från 13-26 till 52 mg per kg kroppsvikt och dygn innebar att andelen *H. influenzae* bland fall med terapisivikt och recidiv reducerades från 37 procent till 8 procent. Den högre koncentration, som uppnåddes i mellanörat efter den större dosen, måste därför anses ha terapeutisk betydelse i en viss procent av *H. influenzae*-infektionerna. Då emellertid *H. influenzae* är betydligt mindre känslig för penicillin V än pneumokocker och grupp A streptokocker, blir kvoten mellan penicillinkoncentrationen i mellanörat (II) och den infekterande *H. influenzae*-bakteriens känslighet mindre. Detta förhållande innebär att effektiv bekämpning av *H. influenzae*-infektionen ej sker i alla fall under pågående terapi, varför möjlighet för terapisivikt föreligger. Patientens ålder och om infektionen är orsakad av en kapslad eller icke kapslad *H. influenzae*-stam synes också vara avgörande faktorer härvidlag.

H. influenzae-recidiv inträffade hos sex barn efter avslutad antibiotika-behandling (kapitel 6). Då penicillin V-terapi inte lyckades eliminera mer än drygt hälften av de uttalat penicillinkänsliga pneumokockerna från nasopharynx, är sannolikheten för att de betydligt mindre känsliga *H. influenzae*-stammarna skall överleva i nasopharynx som persisteran-

de bakterier betydligt större. Herberts och medarbetare (1971) har också rapporterat att *H. influenzae* fortfarande kunde isoleras från nasopharynx på 10:e dagen under en pågående penicillinbehandling hos 73 procent av patienterna med initial växt av *H. influenzae*. I likhet med pneumokockrecidiv torde således *H. influenzae*-recidiv förorsakas av persisterande bakterier, som överlever i nasopharynx trots terapi och ängo invaderar mellanörat, då terapi utsättes.

Terapieffekt

Det är en truism att fastslå att en akut otit är läkt först då trumhinnan har normalt utseende och är normalt rörlig i Siegle's tratt, och då hörseln i undersökningsbara fall är normal samt patienten är kliniskt symptomfri. Dessa kriterier tillämpas idag av de flesta författare (Roddey o a 1966; Bass o a 1967; Lenonski o a 1968; Nilsson o a 1969) vid bedömningen av terapieffekten, men kriterierna har i olika material tillämpats vid varierande tidpunkter efter otitens debut. Vissa författare (Halsted o a 1968; Lenonski o a 1968; Nilsson o a 1969) gör denna bedömning redan cirka 2 veckor efter otitens debut. Man inkluderar därvid fall med terapivikt i resultaten, dvs fall som före denna kontroll inte förbättras eller återinsjuknar med förnyade symptom på akut otit. Däremot exkluderas de recidiv, som inträffar de närmaste veckorna efter utsatt terapi. Även de fall, där trumhinnenormaliseringen sker långsamt, dock utan tecken till ny infektion, exkluderas vid denna tidiga bedömning.

Andra författare bedömer terapieffekten efter helt andra kriterier. Howie och Ploussard (1969) t ex aspirerade exsudat från mellanörat vid varierande tidpunkter under pågående antibiotikaterapi och värderade effekten av terapi med utgångspunkt från förekomsten av eventuella patogener i mellanöronexsudatet.

I föreliggande undersökning skedde bedömningen av terapieffekten efter gängse läkningskriterier men först 1 månad efter otitens debut. Även denna tidpunkt kan diskuteras, men klinisk erfarenhet talar för att även om läkningskriterierna i många fall uppfylles cirka 2 veckor efter insjuknandet, recidiv kan inträffa de närmaste veckorna efter utsatt terapi. Bedömning tidigast 1 månad efter insjuknandet innebär att såväl fall med terapivikt som recidiv och fall med förlångsammad läkning inkluderas i terapieresultaten. Detta torde vara väsentligt vid bedömningen av effekten av antibiotikaterapi vid otitis media acuta. Roddey och medarbetare (1966) och Bass och medarbetare (1967) har ävenledes valt att göra den definitiva bedömningen vid denna senare tidpunkt.

Den bakteriella etiologin undersöktes med swabteknik hos 660 barn under 8 år med primär otitis media acuta. Pneumokocker isolerades i 36 procent, *H. influenzae* i 13 procent och grupp A streptokocker och *Staph. aureus* i vardera 3 procent av fallen. *H. influenzae* förekom relativt sett lika ofta under som över 5 års ålder.

På 75 barn under 10 år med primär otitis media acuta utfördes aspiration av exsudat från mellanörat. *N. catarrhalis* isolerades i renkultur i 9 procent av fallen, vilket visar att bakterien måste anses vara av etiologisk betydelse vid otitis media acuta hos barn.

Mycoplasma kunde inte isoleras i något fall. I två fall isolerades cellväggsdefekta former av pneumokocker.

På samtliga 75 barn utfördes samtidig odling från nasopharynx och från 24 konsekutiva fall samtidig odling från svalg. Någon korrelation mellan odlingsfynden från svalg och mellanöra kunde ej påvisas. Provtagning från svalg är sålunda utan värde för bedömningen av den bakteriella etiologin vid otitis media acuta.

Vid provtagning från nasopharynx erhöles positiv odling i 97 procent av fallen. I 59 av 60 fall (98 procent) med positiv odling från mellanörat påträffades ifrågavarande bakterie även i nasopharynx. Då enbart en patogen isolerades från nasopharynx, var det alltid densamma, som återfanns i mellanörat (28 fall). I 12 av 15 fall med negativ odling från mellanörat isolerades enbart en patogen från nasopharynx. Provtagning från nasopharynx ger sålunda god information om den bakteriella etiologin vid otitis media acuta och innebär att paracentes ej är nödvändig för erhållande av bakteriell diagnos.

Vid provtagning från mellanörat med swabteknik erhöles positiv odling i 55 procent av fallen. Endast i 3 procent påträffades *Staph. aureus*. Då aspiration av exsudat från mellanörat utfördes isolerades bakterier i 80 procent av fallen. I ytterligare 7 procent kunde bakteriell genes göras sannolik, då bakterier iaktogs i exsudatet vid mikroskopisk undersökning. I intet fall isolerades *Staph. aureus*. Swabtekniken är enkel och praktisk för rutinbruk. Med omsorgsfull teknik kan representativa bakterieprover erhållas. Aspirationstekniken är mer omständigt och tidskrävande, men ger en betydligt högre frekvens positiva odlingar än swabtekniken.

Koncentrationen av penicillin V i serum och mellanöronexsudat bestämdes hos 54 respektive 38 barn under 9 år med otitis media acuta vid olika tidpunkter efter peroral tillförsel av engångsdoser på 13 mg och 26 mg per kg kroppsvikt. Koncentrationen av penicillin V i mellanöronexsudatet uppnådde sådana värden att penicillin V-terapi i dosen 52 (13+13+26) mg per kg kroppsvikt och dygn torde vara effektiv i alla fall av otitis media acuta förorsakad av pneumokocker och grupp A streptokocker och i en viss procent av otiterna förorsakade av *H. influenzae*.

Vid behandling av 660 barn under 8 år med primär otitis media acuta med paracentes och penicillin V-terapi i dosen 52 mg per kg kroppsvikt och dygn i 10 dagar läkte 86 procent av otiterna oberoende av bakteriell etiologi. Otiter förorsakade av pneumokocker läkte i 81 procent och av *H. influenzae*-otiterna läkte 87 procent. Med denna dosering inträffade terapivikt eller recidiv i 59 fall (9 procent). 56 procent av dessa fall hade växt av pneumokocker vid den primära otiten och utgjordes huvudsakligen av barn under 3 år. Endast 14 procent hade primärt växt av *H. influenzae*.

Terapivikt förekom enbart vid *H. influenzae*-otiterna. Infektioner med kapslade stammar gav upphov till terapivikt 3 gånger oftare än infektioner med icke kapslade stammar. Hos barn under 2 år gav alla infektioner med kapslade stammar upphov till terapivikt. Recidiv förekom såväl vid pneumokock- som *H. influenzae*-infektionerna. Då bakterier isolerades vid recidivet, återfanns som regel samma bakterie i mellanörat som vid den initiala otiten och vid pneumokockrecidiv samma pneumokocktyp. Vid odling från nasopharynx på 9:e eller 10:e dagen under pågående penicillin V-behandling isolerades samma pneumokocktyp som vid den primära otiten i 40 procent av fallen. Terapin kunde ej förhindra pneumokocker att överleva i nasopharynx och efter utsatt terapi ånyo invadera mellanörat orsakande ett uppblossande av den primära infektionen.

Terapieffekten bedömdes efter sedvanliga läkningskriterier men först 1 månad efter otitens debut, innebärande att såväl fall med terapivikt som recidiv och fall med förlångsammat läkning inkluderades i terapireultatet.

På basis av resultaten i föreliggande arbete rekommenderas nedanstående riktlinjer vid den antibakteriella behandlingen av otitis media acuta hos barn:

Primär otitis media acuta: Penicillin V i dosen 52 mg (80.000 IE) per kg kroppsvikt och dygn.

Terapisvikt: Ampicillin i dosen 50 (-100) mg per kg kroppsvikt och dygn.

Recidiv: Enligt nedanstående schema och i ovan nämnda doser.

Primärodling	Antibiotikum
Utförd	Penicillin, om primärodling visar pneumokocker, grupp A streptokocker, N. catarrhalis eller ingen växt.
	Ampicillin, om primärodling visar H. influenzae.
Ej utförd	Penicillin. Odla från mellanöra och nasopharynx.
	Visar odling H. influenzae bytes till Ampicillin

Vid penicillin-allergi: Erythromycin i dosen 40 mg per kg kroppsvikt och dygn.

SUMMARY

In 660 children aged 8 years or below with acute otitis media, the bacterial aetiology was investigated by culture of middle ear exudate obtained by the swab technique. *Diplococcus pneumoniae* was isolated in 36 per cent of cases, *Haemophilus influenzae* in 13 per cent, and group A streptococci and *Staphylococcus aureus* in 3 per cent each. The proportion of cases with *H. influenzae* was about the same in the age group below 5 years as in those above.

In 75 children below 10 years with acute otitis media, middle ear exudate was obtained by needle aspiration through the tympanic membrane. *Neisseria catarrhalis* was isolated in pure culture in 9 per cent of the cases, indicating that this bacterium is of aetiological importance in acute otitis media in children.

In none of the cases were *Mycoplasma* organisms isolated. In two cases cell-wall-defective forms of *D. pneumoniae* were found.

In all 75 children a simultaneous culture was taken from the nasopharynx, and in 24 consecutive cases a culture from the throat as well. There was no correlation between culture findings from the throat and those from the middle ear. Accordingly, throat culture lacks value for the determination of bacterial aetiology in acute otitis media. Nasopharyngeal samples gave positive cultures in 97 per cent of cases. In 59 cases of 60 (98 per cent) with positive middle ear exudate culture the same bacterium was found in the nasopharynx. When one single pathogen was isolated from the nasopharynx, the same species was always found in the middle ear (28 cases). In 12 of 15 cases with a negative middle ear culture a single pathogen was isolated from the nasopharynx. Consequently, cultures from the nasopharynx yield good information on the bacterial aetiology in acute otitis media, indicating that myringotomy is not necessary for obtaining bacterial diagnosis.

Swab samples of middle ear exudate gave positive cultures in 55 per cent of cases. *Staph. aureus* was found in only 3 per cent. Samples obtained by aspiration gave positive cultures in 80 per cent of cases. In additional 7 per cent a bacterial pathogenesis was probable, as bacteria were seen in the exudate on microscopic examination. In no case was *Staph. aureus* demonstrated. The swab sampling technique is simple and practical for routine use. If carefully performed the method

gives representative culture samples. The aspiration technique is more laborious and time-consuming, but gives a considerably higher frequency of positive cultures than the swab sampling technique.

The concentrations of penicillin V in serum (54 cases) and middle ear exudate (38 cases) were determined in children below 9 years with acute otitis media at varying time intervals after the oral administration of single doses of 13 or 26 mg per kg body weight. The concentrations in middle ear exudate reached such values that penicillin V therapy at a daily dose of 52 (13+13+26) mg per kg should be effective in all cases of otitis media caused by *D. pneumoniae* and group A streptococci and in part of cases caused by *H. influenzae*.

By the treatment of primary acute otitis media in 660 children with myringotomy and penicillin V in a daily dose of 52 mg per kg body weight for 10 days, 86 per cent were healed, irrespective of bacterial aetiology. Otitides caused by *D. pneumoniae* were healed in 81 per cent and those caused by *H. influenzae* in 87 per cent. Therapeutic failure or relapse occurred in 59 cases (9 per cent). 56 per cent of these had growth of *D. pneumoniae* during the first episode; most of them were below 3 years of age. Only 14 per cent had *H. influenzae* as the primary causative organism.

Therapeutic failure occurred only in *H. influenzae* otitis. Infections with capsulated strains caused therapeutic failure three times as often as infections with non-capsulated strains. In children below 2 years of age all infections with capsulated strains caused therapeutic failure. Relapse occurred in pneumococcal infections as well as in *H. influenzae* infections. When bacteria were isolated from the middle ear exudate in relapsed cases, these were as a rule the same as during the primary attack and in pneumococcal relapse of the same type. At culture from the nasopharynx on the 9th or 10th day of 10-day treatment with penicillin V the same pneumococcal type as in the initial middle ear sample was isolated in 40 per cent of cases. Thus, therapy could not prevent pneumococci from surviving in the nasopharynx and reinvading the middle ear after the completion of treatment, causing a relapse otitis.

The effect of treatment was assessed by customary criteria of healing. Assessment was postponed until one month after onset of otitis, thereby including cases with therapeutic failure and relapse as well as cases with retarded healing, in the results of treatment.

On the basis of the results obtained in the present study the following guide-lines are proposed for the antibacterial treatment of acute otitis media in children:

Primary acute otitis media: Penicillin V, 52 mg (80.000 IE) per kg body weight per day.

Therapeutic failure: Ampicillin, 50 (-100) mg per kg body weight per day.

Relapse: According to the following list. Dosage as above.

Primary culture	Antibiotic
Obtained	Penicillin, if primary culture shows D. pneumoniae, group A streptococci, N. catarrhalis, or no growth. Ampicillin, if primary cultures shows H. influenzae.
Not obtained	Penicillin, obtain culture from middle ear exudate and nasopharynx. If culture shows H. influenzae change to Ampicillin

In cases of penicillin allergy: Erythromycin, 40 mg per kg body weight per day.

LITTERATURFÖRTECKNING

- BARBER M, WATERWORTH P M: Antibacterial activity of the penicillins. *Br Med J* 1:1159-1164 1962
- BASS J W, COHEN S H, CORLESS J D, MAMUNES P: Ampicillin compared to other antimicrobials in acute otitis media. *JAMA* 202:697-702 1967
- BERGLUND B, SALMIVALLI A, TOIVANEN P: Isolation of respiratory syncytical virus from middle ear exudates of infants. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 61:475-487 1966
- BJUGGREN G, TUNEVALL G: Otitis in childhood. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 42:311-328 1952
- BROWNLIE Jr R C, DeLOACHE W R, COWAN Jr C C, JACKSON H P: Otitis media in children. Incidence, treatment, and prognosis in pediatric practice. *J Pediatr* 75:636-642 1969
- COFFEY Jr J D: Otitis media in practice of pediatrics. *Bacteriological and clinical observations. Pediatrics* 38:25-32 1966
- , MARTIN A D, BOOTH H N: *Neisseria catarrhalis* in exudate otitis media. *Arch Otolaryngol* 86:403-406 1967
- CROFTON J: Some principles in the chemotherapy of bacterial infections. *Br Med J* 2:137-141 1969
- DADSWELL J V: Bacteriological findings in acute otitis media. *Lancet* 1: 243-245 1967
- DAVISON F W: Otitis media - then and now. *Laryngoscope* 65:142-151 1955
- Middle-ear problems in childhood. *JAMA* 196:834-838 1966
- De SANTO L W, STICKLER G B: Acute otitis media in children. *Postgrad Med* 45:210-215 May 1969
- v DISHOECK H A E, DERKS A C W, VOORHORST R: Bacteriology and treatment of acute otitis media in children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 50:250-262 1959
- FEINGOLD M: Acute otitis media in children. Comments on etiology and treatment. *Clin Pediatr (Philadelphia)* 6:255-261 1967
- , KLEIN J O, HASLAM Jr G E, TILLES J G, FINLAND M, GELLIS S S: Acute otitis media in children. Bacteriological findings in middle ear fluid obtained by needle aspiration. *Am J Dis Child* 111:361-365 1966
- FISHER G E: Sulfanilamide in the treatment of otitis media. *JAMA* 112: 2271 1939
- FRY J: *The catarrhal child*. London: Butterworths 1961

- GRÖNROOS J A, KORTEKANGAS A E, OJALA L, VUORI M: The aetiology of acute middle ear infection. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 58:149-158 1964
- HALSTED C, LEPOW M L, BALASSANIAN N, EMMERICH J, WOLINSKY E: Otitis media. Clinical observations, microbiology, and evaluation of therapy. *Am J Dis Child* 115:542-551 1968
- HAMBERGER C-A: Über die Behandlung der Otitis Media Acuta und gewisser otogener Komplikationen mit Sulfanilamidderivaten. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 46 1942
- HANSON L Å: Immundefekter. I: Hanson L Å (ed): *Immunologi. Teori och klinik*. Uppsala: Almqvist & Wiksell 1968 pp 140-154
- HEMENWAY W G, SMITH R O: Treating acute otitis media. *Postgrad Med* 47:110-115 Feb 1970 a
- Treating acute otitis media. *Postgrad Med* 47:135-138 Mar 1970 b
- HERBERTS G, JEPPSSON P-H, NYLÉN O, BRANEFORS-HELANDER P: Acute otitis media. Etiological and therapeutical aspects on acute otitis media. *Pract Otorhinolaryngol* (Basel) 33:191-202 1971
- HORAN V G, FRENCH S G: Sulphonamide in the treatment of acute mastoiditis. *Br Med J* 2:942-943 1938
- HOUSE H P: Otitis media. A comparative study of the results obtained in therapy before and after the introduction of the sulfonamide compounds. *Arch Otolaryngol* 43:371-378 1946
- HOWIE V M, PLOUSSARD J H: The "in vivo sensitivity test" - bacteriology of middle ear exudate. *Pediatrics* 44:940-944 1969
- Simultaneous nasopharyngeal and middle ear exudate cultures in otitis media. *Pediatrics Digest* 13:31-35 1971 a
- Bacterial etiology and antimicrobial treatment of exudative otitis media: Relation of antibiotic therapy to relapses. *South Med J* 64:233-239 1971 b
- , LESTER Jr R L: Otitis media: A clinical and bacteriological correlation. *Pediatrics* 45:29-35 1970
- JONES M: Comparison of bacteria from ear and upper respiratory tract in otitis media. *Arch Otolaryngol* 72:329-332 1960
- JUHLIN I, MÖLLER O, THULIN K E: Är vår nuvarande perorala dosering av V-penicillin adekvat? *Läkartidningen* 64:3609-3611 1967
- KAMME C: Susceptibility in vitro of *Haemophilus influenzae* to penicillin G, penicillin V and ampicillin. Incubation of strains from acute otitis media in air and in CO₂-atmosphere. *Acta Pathol Microbiol Scand* 75:611-621 1969
- The aetiology of acute otitis media in children and the relationship between bacterial characters and the clinical course in penicillin V therapy. *Akademisk avhandling, Lunds Universitet* 1971
- KILLANDER J: Det humoral antikroppssvaret. I: Hanson L Å (ed): *Immunologi. Teori och klinik*. Uppsala: Almqvist & Wiksell 1968 pp 27-39

- KIVIRANTA U K: Recurring middle ear infection and serum proteins in children. *J Laryngol Otol* 81:1253-1261 1967
- LAHIKAINEN E A: Clinico-bacteriologic studies on acute otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* Suppl 107 1953
- Penicillin concentration in middle ear secretion in otitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 70:358-362 1970
- LAPINSKI E M, FLAKAS E D: Induction of L forms of *Haemophilus influenzae* in culture and their demonstration in human bronchial secretions. *J Bacteriol* 93:1438-1445 1967
- LAXDAL O E, BLAKE R M, CARTMILL T, ROBERTSSON C B, ROBERTSON H E: Etiology of acute otitis media in infants and children. *Can Med Assoc J* 94:159-163 1966
- , MERIDA J, JONES R H T: Treatment of acute otitis media: a controlled study of 142 children. *Can Med Assoc J* 102:263-268 1970
- LENONSKI E F, WINGERT W A, WEHRLE P F: Drug trials in acute otitis media. *Curr Ther Res* 10:631-639 1968
- LEWIS K H: Antimicrobial therapy in respiratory tract diseases. *Pediatr Clin North Am* 15:197-212 1968
- LOWE J F, BAMFORTH J S, PRACY R: Acute otitis media. One year in a general practice. *Lancet* 2:1129-1132 1963
- LUNDGREN K, RUNCERANTZ H: Otitis media acuta hos barn. *Läkartidningen* 64 Suppl IV:63-70 1967
- LUNDGREN N: Penicillinterapi vid akuta otiter. *Nord Med* 42:1401-1403 1949
- MAWSON S R: Diseases of the ear, 2. ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd 1967 p 270
- McCRACKEN Jr G H, EICHENWALD H F, NELSON J D: Antimicrobial therapy in theory and practice. II. Clinical approach to antimicrobial therapy. *J Pediatr* 75:923-936 1969
- McNEILL R A: Comparison of the bacteria found in the ear and nasopharynx in acute otitis media. *J Laryngol Otol* 76:617-622 1962
- MORTIMER Jr E A, WATTERSON Jr R L: A bacteriologic investigation of otitis media in infancy. *Pediatrics* 17:359-366 1956
- NIELSEN J C: Studies of the aetiology of acute otitis media. Köpenhamn: Ejnar Munksgaard 1945 p 90
- NILSSON B W, POLAND R L, THOMPSON R S, MOREHEAD D, BAGHDASSARIAN A, CARVER D H: Acute otitis media: Treatment results in relation to bacterial etiology. *Pediatrics* 43:351-358 1969
- OJALA L, SIIRALA U: Den moderna biokemoterapiens verkningar på patientmaterialet vid otolaryngologiska sjukhus. *Nord Med* 50:1455-1461 1953
- RISKAER N: Penicillin treatment of simple acute otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 37:230-238 1949

- RODDEY Jr O F, EARLE Jr R, HAGGERTY R: Myringotomy in acute otitis media. *JAMA* 197:849-853 1966
- RUBENSTEIN M M, McBEAN J B, HEDGE'COCK L D, STICKLER G B: The treatment of acute otitis media in children. III. A third clinical trial. *Am J Dis Child* 109:308-313 1965
- RUDBERG R D: Acute otitis media. Comparative therapeutic results of sulphonamide and penicillin administered in various forms. *Acta Otolaryngol* (Stockh) Suppl 113 1954
- RUNDCRANTZ H: Posture and eustachian tube function. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 68:279-292 1969
- SIIRALA U, LAHIKAINEN E A: Some observations on the bacteriostatic effect of the exudate in otitis media. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 100:20-25 1955
- SILVERSTEIN H, BERNSTEIN J M, LERNER P I: Antibiotic concentrations in middle ear effusions. *Pediatrics* 38:33-39 1966
- STICKLER G B, RUBENSTEIN M M, McBEAN J B, HEDGE'COCK L D, HUGSTAD J A, GRIFFING T: Treatment of acute otitis media in children. IV. A fourth clinical trial. *Am J Dis Child* 114:123-130 1967
- TILLES J G, KLEIN J O, JAO R L, HASLAM Jr J E, FEINGOLD M, GELLIS S S, FINLAND M: Acute otitis media in children. Serologic studies and attempts to isolate viruses and Mycoplasmas from aspirated middle-ear fluids. *N Engl J Med* 277:613-618 1967
- TUNEVALL G, FRISK A R: Microbiological studies of some new penicillins in vitro and in vivo. *Chemotherapia* 3:449-461 1961
- WALLMARK G: Comparison in vitro of new penicillins. *Arch Intern Med* 110:787-793 1962
- WEINSTEIN L, LERNER P I, CHEW W H: Clinical and bacteriologic studies of the effect of "massive" doses of penicillin G on infections caused by gramnegative bacilli. *N Engl J Med* 271:525-533 1964
- WHITEHOUSE Jr F, OBENG S A, PEQUET A R, CHAMNESS J K, JENDER J K, WILSON J L: Serum levels of potassium penicillin V following oral administration to febrile and afebrile children. *Pediatrics* 32:919-922 1963
- WINTHER F Ö, ULSTRUP J C, RÖRHT T T: Otitis media suppurativa acuta förårsaket av *Haemophilus influenzae*. *Tidsskr Nor Laegeforen* 83:799-801 1963

STUDENTLITTERATUR
LUND SWEDEN